

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. September 2004 (16.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/078743 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 401/04**,
A61K 31/444

(DE). KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11,
65929 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001735

(74) Anwalt: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Geb.K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2004 (21.02.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

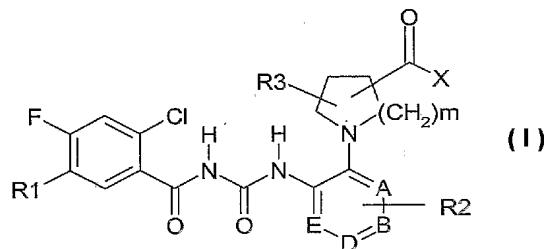
(30) Angaben zur Priorität:
103 09 929.8 7. März 2003 (07.03.2003) DE

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: **SCHOENAFINGER, Karl**; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE). **KADEREIT, Dieter**; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE). **DEFOSSA, Elisabeth**; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). **HERLING, Andreas**; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDINE AND -PYRROLIDINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDIN- UND -PYRROLIDIN-CARBONSÄURE-DERivate, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to substituted benzoylureidopyridyl-piperidine and -pyrrolidine carboxylic acid derivatives, to a method for the production thereof, and to their use. The invention concerns both compounds of formula (I), wherein the radicals have the cited meanings, as well as physiologically compatible salts of said compounds. These compounds are suited for use as, e.g. medicaments for preventing and treating Type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

WO 2004/078743 A1



Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

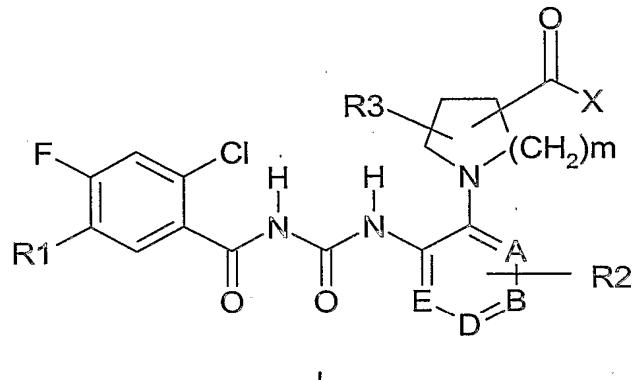
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate,
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-
5 carbonsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch
funktionelle Derivate.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit
denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die
10 Verbindungen sollten dazu insbesondere eine therapeutisch verwertbare Blutzucker
senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

20 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-
Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl -COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

25 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-
(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder
mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 0, 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein-oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

15 R₁, R₂ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

20 R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 1, 2;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

5 R1 H, F;

R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

15 A N

B, D, E CH

20 m 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R1 H, F;

30 R2 H, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH,

R3 H, Phenyl;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

A N;

5 B, D, E CH;

m 2;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Razemate, razemischen Mischungen und reinen Enantiomeren sowie auf ihre Diastereomeren 15 und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂, und R₃, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

20 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit 25 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und 30 Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalischalte (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

5

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher 10 Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, 15 z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der 20 erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

30 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

5 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von 10 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die in 15 geeigneter Weise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare 20 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der 25 Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten 30 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten

pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

5 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten 10 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure 15 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung 20 gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren 25 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der 30 Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,

gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten

5 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi 10 arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß 15 Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem 20 Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem 25 man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der 30 Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im

allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633),

GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 5 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 15 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 10 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 15 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 20 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 25 einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglyrol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 30 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und

Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-10 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-15 (2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-20 (2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. 25 humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin 30 agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-

Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-
5 Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

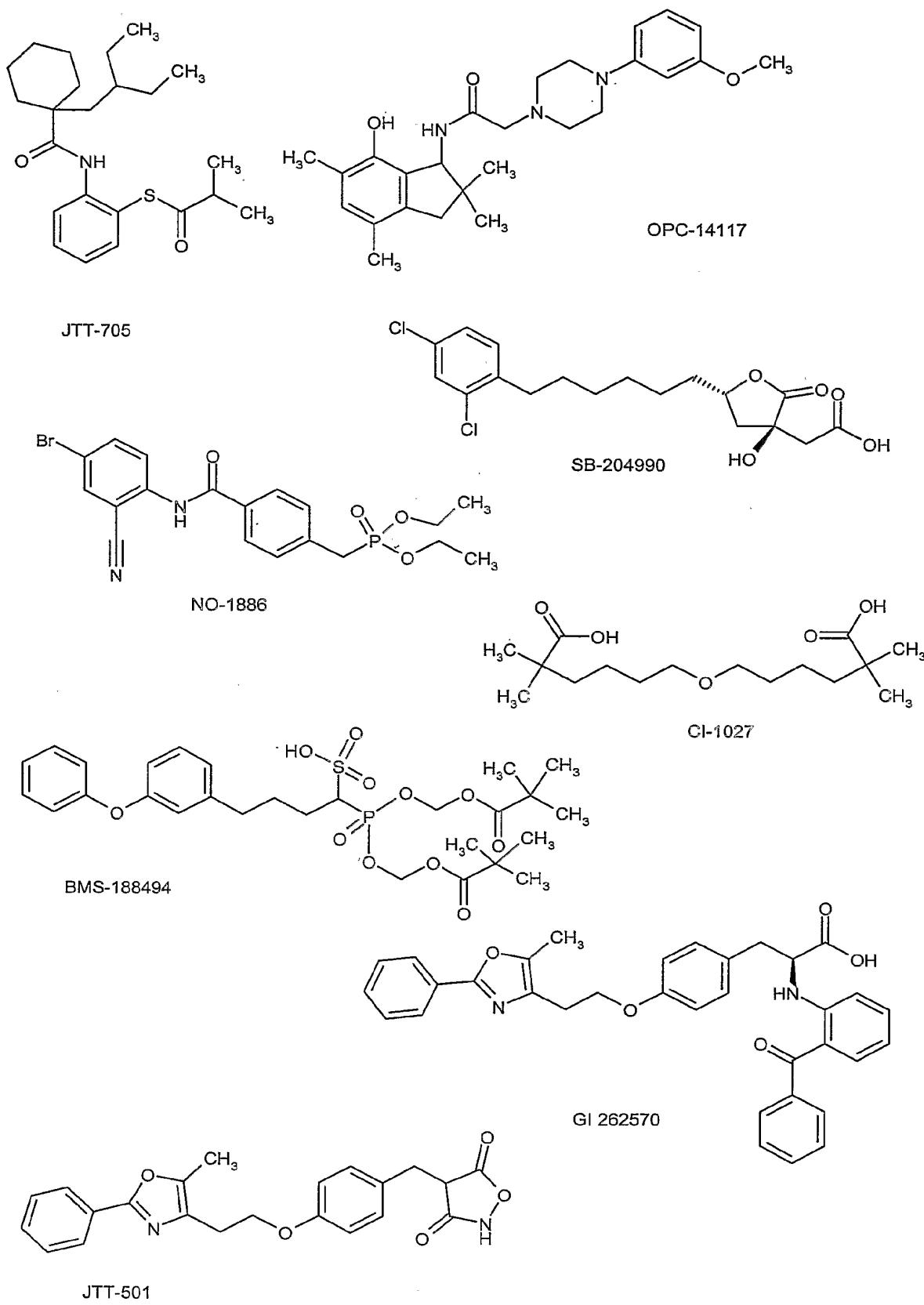
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

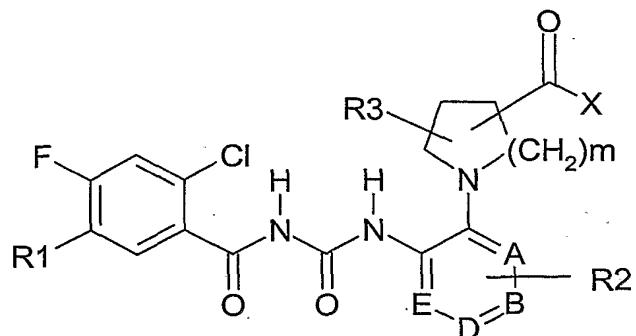
15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients

20 GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

25 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.



5

I

Bsp.	R1	R2	R3	A	B	D	E	-(C=O)-X	m	Fp.
1	H	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	220,2
2	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	229,5
3	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOMe	2	195,9
4	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONH2	2	215,9
5	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONHCH ₂ CH ₂ OH	2	202,8
6	F	H	4-Ph	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	250,9

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

10

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen 15 der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in

einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, 5 Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen 10 auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der 15 Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 20 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. 25 Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (µM)
1	0,04
2	0,01
4	0,16
5	3,65

5

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

10 Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

15 Beispiel 1:

a) **3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure**

Die Mischung bestehend aus 634 mg 2-Chlor-3-nitro-pyridin, 620 mg Piperidin-carbonsäure, 820 mg Pottasche und 3 ml NMP wurde 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und das Rohprodukt mit

20 30 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 850 mg Fp.: Öl (roh)

Analog wurden hergestellt:

3'-Nitro-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure (Fp.: Öl)

25 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäuremethylester (FP.: Öl)

b) **3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure**

Die Lösung von 850 mg 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbosäure in 40 ml Essigester wurde mit 2,3 g Zinn-2-chlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit Natriumdihydrogenphosphat auf pH = 6 gestellt und das Produkt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeengt.

5 Ausbeute: 480 mg Fp. Harz

Analog wurden hergestellt:

3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäuremethylester (Fp.:

10 Harz)

3'-Amino-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure (Fp.: 201,4°C)

c) 3'-(3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-15 4- carbonsäure

In die Lösung von 100 mg 3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-(1,2")bipyridinyl-4-carbonsäure in 5 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4-fluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im 20 Vakuum bei RT getrocknet.

Ausbeute: 105 mg Fp.: 220,2°C

Beispiel 2:

3'-(3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

25 [1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure

Beispiel 3:

3'-(3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure-methylester

30

Beispiel 4:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonamid

Die Mischung bestehend aus 50 mg 3'-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure, 0,5 ml DMF, 6,1 mg

5 Ammoniumchlorid, 40 µl Hünigbase und 37,3 mg Totu wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und die Mischung kurz verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 43 mg Fp.: 215,9°C

10

Beispiel 5:

3'-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure-(2-hydroxi-ethyl)-amid (A003105307)

wurde analog Beispiel 4 durch Ersatz von Ammoniumchlorid durch 2-Aminoethanol

15

erhalten. Fp.: 202,8°C

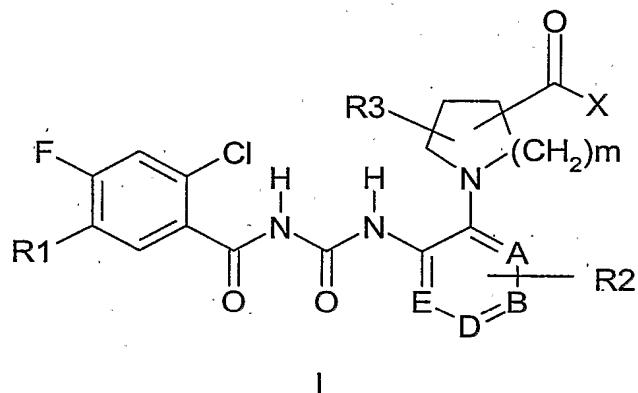
Beispiel 6:

3'-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure

20

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl -COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

15 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

20 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 0, 1, 2;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

15 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 1, 2;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

25 R1 H, F;

R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkinylreste ein oder

mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5 A N

B, D, E CH

m 1, 2;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
15 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1 H, F;

R2 H, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH,

20 R3 H, Phenyl;

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25 A N;

B, D, E CH;

m 2;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, 10 Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, 15 Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH 20 (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), 25 Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

30

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

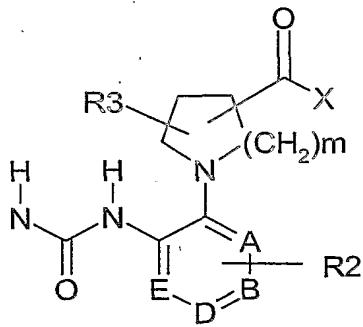
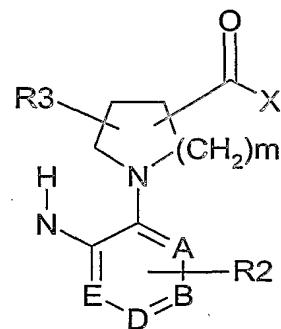
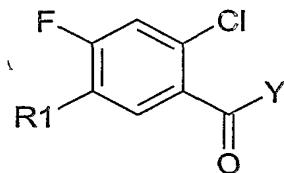
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

5

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

10 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

13. Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoffe der Formel 2 oder 15 Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten oder mit reaktiven Säurederivaten, wie Säurechloriden oder Anhydriden, der Formel 4

234

worin R1 bis R3 und A, B, D und E die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

20

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form 25 gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/001735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D401/04 A61K31/444

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16 October 2003 (2003-10-16) siehe defintionen von R12/R13, und Beispiel 89 ---	1-14
P, A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) the whole document ---	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) siehe defintionen von R3-R6 und A ---	1-14
P, X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia --- -/-	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 May 2004

Date of mailing of the international search report

11/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001735

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/001735

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03084922	A	16-10-2003	DE WO US	10215907 A1 03084922 A1 2004077716 A1		06-11-2003 16-10-2003 22-04-2004
WO 2004007437	A	22-01-2004	WO	2004007437 A1		22-01-2004
WO 02096864	A	05-12-2002	DE DE CA CZ EE WO EP NZ US	10125567 A1 10207369 A1 2448023 A1 20033200 A3 200300581 A 02096864 A1 1404650 A1 529697 A 2003176497 A1		05-12-2002 04-09-2003 05-12-2002 18-02-2004 16-02-2004 05-12-2002 07-04-2004 19-12-2003 18-09-2003
WO 2004007455	A	22-01-2004	DE WO	10231627 A1 2004007455 A1		05-02-2004 22-01-2004
WO 0194300	A	13-12-2001	DE AU BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK US ZA	10116768 A1 6231801 A 0111457 A 2411082 A1 1434796 T 20024003 A3 200200634 A 0194300 A1 1294682 A1 0301749 A2 2003535843 T 20025879 A 17252002 A3 2002151586 A1 200209759 A		10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 15-04-2004 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 02-12-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002 30-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001735

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/04 A61K31/444

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) siehe defintionen von R12/R13, und Beispiel 89 ---	1-14
P, A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) das ganze Dokument ---	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) siehe defintionen von R3-R6 und A ---	1-14
P, X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia ---	1-14
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einem Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
5. Mai 2004	11/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001735

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001735

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03084922	A	16-10-2003	DE WO US	10215907 A1 03084922 A1 2004077716 A1		06-11-2003 16-10-2003 22-04-2004
WO 2004007437	A	22-01-2004	WO	2004007437 A1		22-01-2004
WO 02096864	A	05-12-2002	DE DE CA CZ EE WO EP NZ US	10125567 A1 10207369 A1 2448023 A1 20033200 A3 200300581 A 02096864 A1 1404650 A1 529697 A 2003176497 A1		05-12-2002 04-09-2003 05-12-2002 18-02-2004 16-02-2004 05-12-2002 07-04-2004 19-12-2003 18-09-2003
WO 2004007455	A	22-01-2004	DE WO	10231627 A1 2004007455 A1		05-02-2004 22-01-2004
WO 0194300	A	13-12-2001	DE AU BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK US ZA	10116768 A1 6231801 A 0111457 A 2411082 A1 1434796 T 20024003 A3 200200634 A 0194300 A1 1294682 A1 0301749 A2 2003535843 T 20025879 A 17252002 A3 2002151586 A1 200209759 A		10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 15-04-2004 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 02-12-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002 30-06-2003